

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. März 2002 (14.03.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/20521 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 453/02**,
A61P 25/28

LEIBROCK, Joachim [DE/DE]; Mühlstr. 91a, 64319 Pfungstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/10443

(74) Anwalt: **ISENBRUCK, Günter**; Bardehle, Pagenberg, Dost, Altenburg, Geissler, Is, enbruck, Theodor-Heuss-Anlage 12, 68165 Mannheim (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. September 2001 (10.09.2001)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 45 112.8 11. September 2000 (11.09.2000) DE

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: USE OF INDOLE DERIVATIVES FOR TREATING ILLNESSES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON INDOLDERIVATEN ZUR BEHANDLUNG VON ERKRANKUNGEN DES ZENTRALEN NERVENSYSTEMS

(57) Abstract: The invention relates to the use of compounds of general formula (I) wherein R¹ to R⁵ are independently selected from the group consisting of hydrogen, branched and unbranched C₁-C₄-alkyl groups, branched and unbranched C₁-C₄-alkoxy groups, branched and unbranched C₁-C₄-alkythio groups, trifluoromethyl groups, C₆-C₁₀-aryloxy groups, C₇-C₁₁-aralkyloxy groups, C₁-C₅-acyloxy groups, C₆-C₁₀-aroxyloxy groups, C₁-C₄-alkylsulfonyloxy groups, C₆-C₁₀-arylsulfonyloxy groups, linear and branched C₁-C₄-alkoxycarbonyl groups, amino, mono(C₁-C₅-Alkyl)amino and di(C₁-C₅-alkyl)amino groups, carbamoyl, N-mono(C₁-C₅-alkyl)carbamoyl and N-bi(C₁-C₅-alkyl)carbamoyl groups, methylene dioxy groups, hydroxy groups, hydroxymethyl groups, and fluorine and chlorine; R is selected from the group consisting of hydrogen and linear and branched alkyl groups; and (chin.) represents a 3-quinuclidinyl or a 2,3-dehydro-3-quinuclidinyl group, or the physiologically tolerable salts of said compounds, for producing a medicament against illnesses whereby stimulating the nicotinic acetylcholine receptors leads to an improvement in the clinical picture.

WO 02/20521 A1

(57) Zusammenfassung: Beschrieben wird die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der R¹ bis R⁵ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, verzweigten und unverzweigten C₁-C₄-Alkylgruppen, verzweigten und unverzweigten C₁-C₄-Alkoxygruppen, verzweigten und unverzweigten C₁-C₄-Alkythiogruppen, Trifluormethylgruppen, C₆-C₁₀-Aryloxygruppen, C₇-C₁₁-Aralkyloxygruppen, C₁-C₅-Acyloxygruppen, C₆-C₁₀-Aroxygruppen, C₁-C₄-Alkylsulfonyloxygruppen, C₆-C₁₀-Arylsulfonyloxygruppen, linearen und verzweigten C₁-C₄-Alkoxycarbonylgruppen, Amino-, Mono(C₁-C₅-Alkyl)amino- und Di(C₁-C₅-Alkyl)aminogruppen, Carbamoyl-, N-Mono(C₁-C₅-Alkyl)carbamoyl- und N-Di(C₁-C₅-Alkyl)carbamoylgruppen, Methylenedioxygruppen, Hydroxygruppen, Hydroxymethylgruppen, Fluor und Chlor, R ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und linearen und verzweigten Alkylgruppen, und (Chin.) eine 3-Chinuclidinyl- oder eine 2,3-Dehydro-3-chinuclidinylgruppe bedeutet, oder deren physiologisch verträglichen Salzen, zur Herstellung eines Medikaments gegen Krankheiten, bei denen eine Anregung der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren zu einer Besserung des Krankheitsbildes führt.



- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

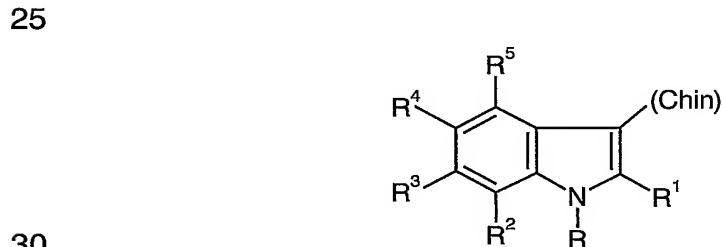
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("*Guidance Notes on Codes and Abbreviations*") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

**Verwendung von Indolderivaten zur Behandlung von Erkrankungen
des zentralen Nervensystems**

Die vorliegende Erfindung betrifft Substanzen, die zur Behandlung von
5 Krankheiten eingesetzt werden, bei denen eine Anregung der nikotini-
schen Acetylcholinrezeptoren zur Verbesserung des Krankheitsbildes
führt. Die erfindungsgemäß verwendeten Substanzen enthalten eine ge-
gebenenfalls substituierte 3-Indolylgruppe, die mit Chinuclidinyl- oder De-
hydrochinuclidinyleinheiten verbunden ist.
10 Von der gut charakterisierten Klasse der Acetylcholinrezeptoren werden
einige Mitglieder für bestimmte Krankheitsbilder des zentralen Nervensys-
tems verantwortlich gemacht. Bekannte Wirkstoffe, die mit der Klasse der
Acetylcholinrezeptoren wechselwirken können, sind beispielsweise Pilo-
15 carpin, Nicotin, Lobelin und Epibatidin.

Es besteht jedoch weiterhin ein Bedarf an Verbindungen, die zur Behand-
lung von Krankheitsbildern eingesetzt werden können, die durch eine
Dysfunktion nikotinischer Acetylcholinrezeptoren hervorgerufen werden.
20

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Verbindungen zur Verfü-
gung zu stellen, mit denen diese Krankheitsbilder behandelt werden kön-
nen. Diese Aufgabe wird gelöst durch die Verwendung von Substanzen
der allgemeinen Formel (I)



35 in der R¹ bis R⁵ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe
bestehend aus Wasserstoff, verzweigten und unverzweigten C₁-C₄-
Alkylgruppen, verzweigten und unverzweigten C₁-C₄-Alkoxygruppen, ver-
zweigten und unverzweigten C₁-C₄-Alkythiogruppen, Trifluormethylgruppen,
C₆-C₁₀-Aryloxygruppen, C₇-C₁₁-Aralkyloxygruppen, C₁-C₅-Acyloxy-gruppen,

- C₆-C₁₀-Aroyloxygruppen, C₁-C₄-Alkylsulfonyloxygruppen, C₆-C₁₀-Arylsulfonyloxygruppen, linearen und verzweigten C₁-C₄-Alkoxycarbonylgruppen, Amino-, Mono(C₁-C₅-Alkyl)amino- und Di(C₁-C₅-Alkyl)aminogruppen, Carbamoyl-, N-Mono(C₁-C₅-Alkyl)carbamoyl- und N-Di(C₁-C₅-Alkyl)carbamoylgruppe, Methylendioxygruppen, Hydroxygruppen, Hydroxymethylgruppen, Fluor und Chlor,
- R ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und linearen und verzweigten Alkylgruppen, und
- (Chin.) eine 3-Chinuclidinyl- oder eine 2,3-Dehydro-3-chinuclidinylgruppe bedeutet,
- zur Herstellung eines Medikaments gegen Krankheiten, bei denen eine Anregung der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren zur Verbesserung des Krankheitsbildes führt.
- Die erfindungsgemäß einzusetzenden Substanzen sind bekannt. Sie sind offenbart in der EP-B- 450 345 der Anmelderin und werden gemäß dieser Erfindung eingesetzt zur Behandlung von Erkrankungen, die durch einen Überschuß an zirkulierendem Serotonin oder durch eine serotonerge Überfunktion charakterisiert sind. Dazu gehören insbesondere Psychosen, Nausea und Erbrechen (die beispielsweise bei der chemo- oder radiotherapeutischen Behandlung von Krebserkrankungen auftreten), Dementia oder andere kognitive Erkrankungen, Migräne und Suchterkrankungen. Weiterhin zählen auch die Anwendung als Anxiolytikum, Antiaggressivum, Antidepressivum und Analgetikum zu den Indikationen gemäß dieser Erfindung. Dabei antagonisieren die Verbindungen die Wirkung von Serotonin an 5-HT₃-Rezeptoren, wie z.B. den durch Serotonin hervorgerufenen von-Bezold-Jarisch-Reflex (Methodik siehe J.Pharm.Pharmacol. 40 (1988), 301-302 und Nature 316 (1985), 126-131). Außerdem verdrängen diese Verbindungen die als selektiver 5-HT₃-Ligand bekannte Substanz ³H-GR65630 von homogenisiertem Gewebe aus dem endorhinalen Cortex der Ratte (siehe Europ.J.Pharmacol. 159 (1989), 157-164).
- Es wurde nun überraschend gefunden, daß die Substanzen der Formel (I) neben den in der EP-B- 450 375 offenbarten Indikation auch spezifisch zur Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden können, bei denen eine Anregung der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren zur Verbesserung des

- 3 -

Krankheitsbildes führt. Beispiele sind dem Fachmann bekannt und umfassen Schizophrenie, Demenz, dabei auch insbesondere Morbus Alzheimer, neurodegenerative Erkrankungen, Parkinson'sche Krankheit und Tourette's Syndrom.

5

Vorzugsweise ist in den Molekülen der Formel (I) R Wasserstoff. Dabei ist es dann bevorzugt, wenn in den Substanzen der Formel (I) sämtliche Gruppen R¹ bis R⁵ Wasserstoff sind. In einer weiteren Ausführungsform ist es bevorzugt, wenn in den Substanzen der Formel (I) ein oder zwei Gruppen R¹ bis R⁵ eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben, wobei diese Gruppen sich dann vorzugsweise in 5-, 6- und/oder 7-Position der Indolylgruppe befinden. Bevorzugt sind auch in einer weiteren Ausführungsform der Erfindung Substanzen der Formel (I), in denen R eine Alkylgruppe ist; dabei besitzen auch hier die Reste R¹ bis R⁵ vorzugsweise die Bedeutung, die vorstehend als bevorzugte Ausführungsform definiert wurde.

20

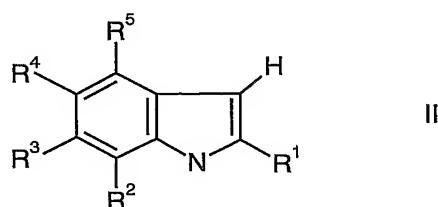
Bevorzugte Reste R¹ bis R⁵ sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Methyl, Hydroxy, Methoxy, Formyloxy, Acetyloxy, Propa-
noyloxy, und Butanoyloxy, i-Butanoyloxy und Pivaloyloxy, Methansulfonyloxy, Phenoxy, Benzyloxy, Benzoyloxy, Methylendioxy, Hydroxymethyl, Amino und Carbamoyl.

Schließlich sind Verbindungen der Formel (I) bevorzugt, die einen 3-Chinuclidinylrest enthalten.

25

Mögliche Herstellungsverfahren sind beispielsweise: Umsetzen einer Verbindung der Formel (II):

30



35

in der R¹ bis R⁵ die oben angegebene Bedeutung haben, mit 3-Chinuclidinon oder einem seiner Salze zur 2,3-Dehydro-3-

chinuclidinylverbindung entsprechend (I) mit (Chin) = 2,3-Dehydro-3-chinuclidinyl und, soweit gewünscht, Reduktion zur 3-Chinuclidinylverbindung, entsprechend (I) mit (Chin) = 3-Chinuclidinyl; Überführen einer Verbindung, die sonst der Formel (I) entspricht, aber an Stelle eines oder mehrerer H-Atome eine abspaltbare Schutzgruppe enthält, durch Abspaltung dieser Schutzgruppe in eine Verbindung der Formel (I); Umwandeln in einer Verbindung der Formel (I) des Indolylrests in einen anderen Indolylrest; Umwandeln einer Base der Formel (I) durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze; Freisetzen einer Substanz der Formel (I) aus einem Salz dieser Substanz mittels einer starken Base.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel (I) erfolgt generell nach an sich bekannten Methoden, wie sie in der Literatur (z.B. J. March, Advances Organic Chemistry, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York oder Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch auf an sich bekannte, nachfolgend nicht näher erwähnte Varianten zurückgreifen.

Die vorstehend dargelegten Herstellungsverfahren von Verbindungen der Formel (I) sind in der EP-B- 450 345 der Anmelderin näher erläutert. Diese dort aufgeführten Herstellungsverfahren sind durch Referenz in die vorliegende Anmeldung eingeschlossen.

Die Verbindungen der Formel (I), die einen 3-Chinuclidinylrest enthalten, weisen zumindest ein asymmetrisches Kohlenstoffatom auf. Sie können daher in verschiedenen optisch aktiven Formen oder auch als Racemate bzw. Racematgemisch vorliegen.

Eine Base der Formel (I) kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung eignen sich bevorzugt Säuren, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, beispielsweise Schwefelsäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Salpetersäure, Sul-

faminsäure. Ebenfalls eignen sich organische Säuren, beispielsweise aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure,
5 Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoësäure, Salicylsäure, 2-
Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- und Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure,
10 p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Säureadditionssalze, die nicht physiologisch unbedenklich sind (Pikrate), können sich zur Isolierung und Aufreinigung der Basen der Formel (I) eignen.

15 Eine Base der Formel (I) kann ebenfalls aus einem ihrer Salze mit starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden.

20 Die oben dargelegten Verbindungen (I) werden zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet, die zur Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden, die auf einer Dysfunktion nikotinischer Acetylcholinrezeptoren beruhen.

25 Diese nikotinischen Acetylcholinrezeptoren lassen sich in zwei prinzipielle Hauptklassen unterteilen, in Abhängigkeit von den Orten, an denen sie vorkommen.

30 Zum einen sind dies die neuromuskulären Rezeptoren. Diese werden weiter unterteilt in ($\alpha_1\alpha_1\beta\epsilon\delta$) – und ($\alpha_1\alpha_1\beta\gamma\delta$) – Rezeptoren. Zum anderen existieren die neuronalen nikotinischen Acetylcholinrezeptoren, die in den Ganglien gefunden werden. Bei diesen unterscheidet man zwischen den ($\beta_2-\beta_5$) - Rezeptoren und den ($\alpha_2-\alpha_9$) - Rezeptoren, siehe hierzu auch „Basic Neurochemistry“, Ed. Siegel et. al., Raven Press, New York 1993.

35 Die Substanzen der Formel (I) sind in der Lage, mehr oder weniger gut, etwa in Abhängigkeit von der Struktur des jeweils eingesetzten Moleküls, mit jedem dieser Rezeptoren eine Wechselwirkung einzugehen. Beson-

ders gut wechselwirken die Substanzen der Formel (I), dabei insbesondere die nachstehend als bevorzugt beschriebenen, mit dem nikotinischen α_7 -Rezeptor.

- 5 Ein in-vitro Nachweis der Wechselwirkungen mit dem nikotinischen α_7 -Rezeptor kann beispielsweise analog zu J.M. Ward et al., FEBS 1990, 270, 45-48 oder D.R.E. Macallan, FEB 1998, 226, 357-363, erfolgen. Weitere in-vitro Tests für nikotinische Rezeptoren sind in F.E. D'Amour et al., Manual for Laboratory Work in Mammalian Physiology, 3rd Ed., The University of Chicago Press (1965), W. Sihver et al., Neuroscience 1998, 85, 1121-1133 oder B. Latli et al., J.Med. Chem. 1999, 42, 2227-2234, beschrieben.
- 10

- 15 Krankheiten, die mit den Substanzen gemäß Formel (I) behandelt werden können, umfassen Schizophrenie, Demenz, dabei insbesondere Morbus Alzheimer, neurodegenerative Erkrankungen, Parkinson'sche Krankheit, Tourette's Syndrom, altersbedingte Gedächtnisschwäche, Linderung von Entzugserscheinungen, außerdem durch die neuroprotektive Wirkung Anwendung bei Schlaganfall und Schädigung des Gehirns durch toxische 20 Verbindungen.

- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Zubereitungen enthaltend eine oder mehrere Verbindungen entsprechend der Formel (I) und/oder deren physiologisch wirksame Salze. Dazu 25 können diese zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Darreichungsform gebracht werden. Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (beispielsweise orale), 30 parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren. Beispiele umfassen Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Gelatine, Kohlenhydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk und Vaseline. Zur enteralen Applikation 35 dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte, Tropfen oder Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise

ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendungen, Salben, Cremes, Pflaster oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate beispielsweise zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.

5

Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, E-mulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können gegebenenfalls auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, die nicht der Formel (I) entsprechen, beispielsweise ein oder mehrere Vitamine.

10

15 Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten, im Handel befindlichen Präparaten (beispielsweise Tacrin) verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 5 mg und 100 mg, insbesondere zwischen 10 und 40 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,5 und 1 mg/kg
20 Körpergewicht.

25 Die spezielle Dosis für jeden einzelnen Patienten hängt von verschiedenen Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinem Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt.

30 Die orale Anwendung ist bevorzugt.

35 Beispiele für die erfindungsgemäße Substanzen der Formel (I) sind nachfolgend aufgeführt.

3-(3-Indolyl)-2,3-dehydrochinuclidin

3-(4-Methoxy-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin

3-(5-Methoxy-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin

- 3-(5-Ethoxy-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 3-(5-Propoxy-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 3-(6-Methoxy-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 3-(5,6-Dimethoxy-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 5 3-(5,6-Methylendioxy-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 3-(4,5,6-Trimethoxy-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 3-(5-Methylthio-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 3-(5-Fluor-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 3-(5-Chlor-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 10 3-(5-Trifluormethyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 3-(6-Chlor-5-methoxy-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 3-(6-Methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 3-(6-Methoxy-1-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 3-(6-Ethoxy-1-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 15 3-(6-Propoxy-1-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 3-(5-Methoxy-2-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 3-(2-Methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 3-(5-Ethoxy-2-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 3-(5-Propoxy-2-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 20 3-(6-Methoxy-2-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 3-(5,6-Dimethoxy-2-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 3-(5,6-Methylendioxy-2-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 3-(4,5,6-Trimethoxy-2-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 3-(5-Methylthio-2-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 25 3-(5-Fluor-2-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 3-(5-Chlor-2-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 3-(5-Trifluormethyl-2-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 3-(6-Chlor-5-methoxy-2-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 3-(2,6-Dimethyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 30 3-(5-Methoxy-1,2-dimethyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 3-(6-Ethoxy-1,2-dimethyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 3-(6-Propoxy-1,2-dimethyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 3-(3-Indolyl)-chinuclidin
- 3-(4-Methoxy-3-indolyl)-chinuclidin
- 35 3-(5-Methoxy-3-indolyl)-chinuclidin
- 3-(5-Ethoxy-3-indolyl)-chinuclidin

- 3-(5-Propoxy-3-indolyl)-chinuclidin
- 3-(6-Methoxy-3-indolyl)-chinuclidin
- 3-(5,6-Dimethoxy-3-indoloyl)-chinuclidin
- 3-(5,6-Methylendioxy-3-indolyl)-chinuclidin
- 5 3-(4,5,6-Trimethoxy-3-indolyl)-chinuclidin
- 3-(5-Methylthio-3-indolyl)-chinuclidin
- 3-(5-Fluor-3-indolyl)-chinuclidin
- 3-(5-Chlor-3-indolyl)-chinuclidin
- 3-(5-Trifluormethyl-3-indolyl)-chinuclidin
- 10 3-(6-Chlor-5-methoxy-3-indolyl)-chinuclidin
- 3-(6-Methyl-3-indolyl)-chinuclidin
- 3-(6-Methoxy-1-methyl-3-indolyl)-chinuclidin
- 3-(6-Ethoxy-1-methyl-3-indolyl)-chinuclidin
- 3-(6-Propoxy-1-methyl-3-indolyl)-chinuclidin
- 15 3-(2-Methyl-3-indolyl)-chinuclidin
- 3-(5-Methoxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin
- 3-(5-Ethoxy-2-methyl-3-indoloyl)-chinuclidin
- 3-(5-Propoxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin
- 3-(6-Methoxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin
- 20 3-(5,6-Dimethoxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin
- 3-(5,6-Methylendioxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin
- 3-(4,5,6-Trimethoxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin
- 3-(5-Methylthio-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin
- 3-(5-Fluor-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin
- 25 3-(5-Chlor-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin
- 3-(5-Trifluormethyl-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin
- 3-(6-Chlor-5-methoxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin
- 3-(2,6-Dimethyl-3-indolyl)-chinuclidin
- 3-(5-Methoxy-1,2-dimethyl-3-indolyl)-chinuclidin
- 30 3-(6-Ethoxy-1,2-dimethyl-3-indolyl)-chinuclidin
- 3-(6-Propoxy-1,2-dimethyl-3-indolyl)-chinuclidin
- 3-(5-Benzylxy-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 3-(6-Benzylxy-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 3-(6-Benzylxy-1-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 35 3-(5-Benzylxy-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
- 3-(5-Benzylxy-1-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin

- 3-(6-Benzylxy-2-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
3-(5-Benzylxy-2-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
3-(6-Benzylxy-1,2-dimethyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
3-(5-Benzylxy-1,2-dimethyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
5 3-(5-Hydroxy-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin
3-(6-Hydroxy-3-indolyl)-chinuclidin
3-(6-Hydroxy-1-methyl-3-indolyl)-chinuclidin
3-(5-Hydroxy-3-indolyl)-chinuclidin
3-(5-Hydroxy-1-methyl-3-indolyl)-chinuclidin
10 3-(6-Hydroxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin
3-(5-Hydroxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin
3-(6-Hydroxy-1,2-dimethyl-3-indolyl)-chinuclidin
3-(5-Hydroxy-1,2-dimethyl-3-indolyl)-chinuclidin
3-(5-Acetoxy-3-indolyl)-chinuclidin
15 3-(5-Pivaloyloxy-3-indolyl)-chinuclidin
3-(5-Propanoyloxy-3-indolyl)-chinuclidin
3-(5-Butanoyloxy-3-indolyl)-chinuclidin
3-(5-Methansulfonyloxy-3-indolyl)-chinuclidin
3-(6-Acetoxy-3-indolyl)-chinuclidin
20 3-(6-Pivaloyloxy-3-indolyl)-chinuclidin
3-(6-Propanoyloxy-indolyl)-chinuclidin
3-(6-Butanoyloxy-3-indolyl)-chinuclidin
3-(6-Methansulfonyloxy-3-indolyl)-chinuclidin
3-(5-Acetoxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin
25 3-(5-Pivaloyloxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin
3-(5-Propanoyloxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin
3-(5-Butanoyloxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin
3-(5-Methansulfonyloxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin
3-(6-Acetoxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin
30 3-(6-Pivaloyloxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin
3-(6-Propanoyloxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin
3-(6-Butanoyloxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin
3-(6-Methansulfonyloxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin
3-(5-Methoxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin
35 3-(5-Methoxy-3-indolyl)-chinuclidin
3-(6-Hydroxymethyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin

- 11 -

- 3-(4-Hydroxymethyl-3-indolyl)-2,3-dehydrochinuclidin
3-(5-Hydroxymethyl-3-indolyl)-2,3-dehydrochinuclidin
3-(4-Hydroxymethyl-3-indolyl)-chinuclidin
3-(5-Hydroxymethyl-3-indolyl)-chinuclidin
5 3-(6-Hydroxymethyl-3-indolyl)-chinuclidin

Bevorzugte Substanzen sind:

- 3-(5-Hydroxymethyl-3-indolyl)-chinuclidin
10 3-(5-Fluor-3-indolyl)-chinuclidin
3-(5-Hydroxy-3-indolyl)-chinuclidin
3-(5-Amino-3-indolyl)-chinuclidin
3-(7-Hydroxy-3-indolyl)-chinuclidin
3-(3-Indolyl)-chinuclidin
15 3-(5-Methoxy-3-indolyl)-chinuclidin
3-(6-Hydroxymethyl-3-indolyl)-chinuclidin
3-(5,6-Methylendioxy-3-indolyl)-chinuclidin
3-(5,6-Dimethoxy-3-indolyl)-chinuclidin
3-(5-Methoxy-6-Chlor-indolyl)-chinuclidin
20 3-(5-Carbamoyl-3-indolyl)-chinuclidin

Die nachstehenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen, die Substanzen der Formel I oder eines ihrer Säureadditionssalze enthalten:

25

Beispiel A: Tabletten

Das Gemisch von 1 kg 3-(5-Hydroxy-3-indolyl)-chinuclidinhydrochlorid, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, so daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel B: Dragees

35

- 12 -

Analog Beispiel A werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

5 **Beispiel C: Kapseln**

2 kg 3-(5-Hydroxy-3-indolyl)-chinuclidin-hydrochlorid werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg Wirkstoff enthält.

10

Beispiel D: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg 3-(5-Hydroxy-3-indolyl)-chinuclidinhydrochlorid in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle

15 enthält 10 mg Wirkstoff.

Analog sind Tabletten Dragees, Kapseln und Ampullen erhältlich, die eine andere Verbindung der Formel I und/oder ein oder mehrere physiologisch 20 unbedenkliche Säureadditionssalze einer Verbindung der Formel (I) enthalten.

25

30

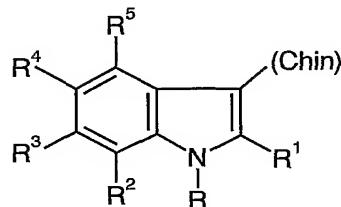
35

Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

5

10



15

20

25

30

in der R¹ bis R⁵ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, verzweigten und unverzweigten C₁-C₄-Alkylgruppen, verzweigten und unverzweigten C₁-C₄-Alkoxygruppen, verzweigten und unverzweigten C₁-C₄-Alkythiogruppen, Trifluormethylgruppen, C₆-C₁₀-Aryloxygruppen, C₇-C₁₁-Aralkyloxygruppen, C₁-C₅-Acyloxygruppen, C₆-C₁₀-Aroyloxygruppen, C₁-C₄-Alkylsulfonyloxygruppen, C₆-C₁₀-Arylsulfonyloxygruppen, linearen und verzweigten C₁-C₄-Alkoxycarbonylgruppen, Amino-, Mono(C₁-C₅-Alkyl)amino- und Di(C₁-C₅-Alkyl)aminogruppen, Carbamoyl-, N-Mono(C₁-C₅-Alkyl)carbamoyl- und N-Di(C₁-C₅-Alkyl)carbamoylgruppen, Methylendioxygruppen, Hydroxygruppen, Hydroxymethylgruppen, Fluor und Chlor,
R ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und linearen und verzweigten Alkylgruppen, und
(Chin.) eine 3-Chinuclidinyl- oder eine 2,3-Dehydro-3-chinuclidinylgruppe bedeutet, oder deren physiologisch verträglichen Salzen,
zur Herstellung eines Medikaments gegen Krankheiten, bei denen eine Anregung der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren zu einer Verbesserung des Krankheitsbildes führt.

35

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Krankheiten ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Schizophrenie, Demenz, insbesondere Morbus Alzheimer, neurodegenerativen Erkrankungen, Parkinson'sche Krankheit, Tourette's Syndrom, altersbedingte

Gedächtnisschwäche, Linderung von Entzugserscheinungen, Anwendung bei Schlaganfall und Schädigung des Gehirns durch toxische Verbindungen.

- 5 3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel (I) ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

3-(5-Hydroxymethyl-3-indolyl)-chinuclidin

3-(5-Fluor-3-indolyl)-chinuclidin

- 10 3-(5-Hydroxy-3-indolyl)-chinuclidin

3-(5-Amino-3-indolyl)-chinuclidin

3-(7-Hydroxy-3-indolyl)-chinuclidin

3-(3-Indolyl)-chinuclidin

3-(5-Methoxy-3-indolyl)-chinuclidin

- 15 3-(6-Hydroxymethyl-3-indolyl)-chinuclidin

3-(5,6-Methylendioxy-3-indolyl)-chinuclidin

3-(5,6-Dimethoxy-3-indolyl)-chinuclidin

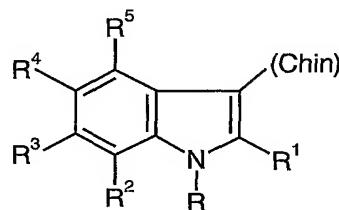
3-(5-Methoxy-6-Chlor-indolyl)-chinuclidin

3-(5-Carbamoyl-3-indolyl)-chinuclidin

- 20

4. Substanz der Formel

- 25



I

in der R¹ bis R⁵ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Amino-, Mono(C₁-C₅-Alkyl)amino- und Di(C₁-C₅-Alkyl)aminogruppen, Carbamoyl-, N-Mono(C₁-C₅-Alkyl)carbamoyl- und

- 30 N-Di(C₁-C₅-Alkyl)carbamoylgruppen,

R ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und linearen und verzweigten Alkylgruppen, und

(Chin.) eine 3-Chinuclidinyl- oder eine 2,3-Dehydro-3-chinuclidinylgruppe bedeutet.

- 35

- 15 -

5. 3-(5-Amino-3-indolyl)chinuclidin
3-(5-Carbamoyl-3-indolyl)chinuclidin

5

10

15

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int	nal Application No
PCT/EP 01/10443	

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D453/02 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
--

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data
--

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 450 345 A (MERCK PATENT GMBH) 9 October 1991 (1991-10-09) cited in the application column 1, line 20 -column 1, line 53; claims 1,4,5; examples 1-10 —	1-5
A	EP 0 512 350 A (MERCK PATENT GMBH) 11 November 1992 (1992-11-11) column 1, line 20 -column 1, line 53; claims 1,6; examples 1-4 —	1-5



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

• Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 January 2002

Date of mailing of the international search report

29/01/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmid, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No

PCT/EP 01/10443

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0450345	A	09-10-1991	DE AT AU AU CA DE DK EP ES HU IE JP PT US ZA	4009565 A1 123031 T 631303 B2 7360991 A 2038908 A1 59105550 D1 450345 T3 0450345 A1 2072467 T3 57761 A2 910963 A1 4235184 A 97100 A 5227386 A 9102198 A	26-09-1991 15-06-1995 19-11-1992 03-10-1991 25-09-1991 29-06-1995 07-08-1995 09-10-1991 16-07-1995 30-12-1991 25-09-1991 24-08-1992 29-11-1991 13-07-1993 29-01-1992
EP 0512350	A	11-11-1992	DE AU CA CS EP HU IE JP MX NO PL ZA	4115215 A1 1604492 A 2068238 A1 9201305 A3 0512350 A2 61541 A2 921488 A1 5155886 A 9202152 A1 921831 A 294457 A2 9203351 A	12-11-1992 12-11-1992 11-11-1992 18-11-1992 11-11-1992 28-01-1993 18-11-1992 22-06-1993 01-11-1992 11-11-1992 16-11-1992 27-01-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte
s Aktenzeichen
PCT/EP 01/10443

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D453/02 A61P25/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 450 345 A (MERCK PATENT GMBH) 9. Oktober 1991 (1991-10-09) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1, Zeile 20 -Spalte 1, Zeile 53; Ansprüche 1,4,5; Beispiele 1-10 —	1-5
A	EP 0 512 350 A (MERCK PATENT GMBH) 11. November 1992 (1992-11-11) Spalte 1, Zeile 20 -Spalte 1, Zeile 53; Ansprüche 1,6; Beispiele 1-4 —	1-5

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
22. Januar 2002	29/01/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL-2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Schmid, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte des Aktenzeichen

PCT/EP 01/10443

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0450345	A	09-10-1991	DE	4009565 A1		26-09-1991
			AT	123031 T		15-06-1995
			AU	631303 B2		19-11-1992
			AU	7360991 A		03-10-1991
			CA	2038908 A1		25-09-1991
			DE	59105550 D1		29-06-1995
			DK	450345 T3		07-08-1995
			EP	0450345 A1		09-10-1991
			ES	2072467 T3		16-07-1995
			HU	57761 A2		30-12-1991
			IE	910963 A1		25-09-1991
			JP	4235184 A		24-08-1992
			PT	97100 A		29-11-1991
			US	5227386 A		13-07-1993
			ZA	9102198 A		29-01-1992
EP 0512350	A	11-11-1992	DE	4115215 A1		12-11-1992
			AU	1604492 A		12-11-1992
			CA	2068238 A1		11-11-1992
			CS	9201305 A3		18-11-1992
			EP	0512350 A2		11-11-1992
			HU	61541 A2		28-01-1993
			IE	921488 A1		18-11-1992
			JP	5155886 A		22-06-1993
			MX	9202152 A1		01-11-1992
			NO	921831 A		11-11-1992
			PL	294457 A2		16-11-1992
			ZA	9203351 A		27-01-1993